

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Vergleichende Untersuchungen der
Säure-Pepsinsekretion der Ratte unter dem
Einfluß verschiedener gastrointestinaler Hormone

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Gerrit-Dagobert Nawrath

aus Breslau

Marburg 1973

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Vergleichende Untersuchungen der
Säure-Pepsinsekretion der Ratte unter dem
Einfluß verschiedener gastrointestinaler Hormone

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Gerrit-Dagobert Nawrath
aus Breslau

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Philipps-Universität Marburg am 18. 12. 1973

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H.-A. Schmidt-Wilcke

Correferent: Prof. Dr. med. dent. H. Schnell

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	5
II. <u>Methodik</u>	8
1. Material, Präparation und Perfusion	8
2. Säurebestimmung	9
3. Pepsinbestimmung	10
A: Reagentien und Geräte	10
B: Herstellung der Lösungen	10
C: Durchführung der Bestimmung	11
D: Eichkurve und Berechnung des Pepsingehaltes	11
4. Durchführung der Untersuchungen und Berechnung	12
III. <u>Ergebnisse</u>	15
1. Basale Säure- und Pepsinsekretion	15
2. Acetylcholin	15
3. Histamin	17
4. Cholezystokinin-Pankreozymin	20
5. Pentagastrin	22
6. Sekretin	23
7. Die berechnete maximale Sekretion	24

IV.	<u>Diskussion</u>	27
1.	Basalsekretion und Narkose	27
2.	Zur Magenperfusion	28
3.	Zur Pepsinbestimmung	29
4.	Stufentest und Dosis-Wirkungskurve	30
5.	Die Säuresekretion unter dem Einfluß verschiedener Stimulantien	32
6.	Die Pepsinsekretion unter dem Einfluß verschiedener Stimulantien	34
7.	Das Verhältnis Pepsin-/Säuresekretion unter dem Einfluß verschiedener Stimulantien	35
8.	Vergleich der beobachteten Werte der maxi- malen Sekretion mit den Werten der berech- neten maximalen Sekretion	37
V.	<u>Zusammenfassung</u>	38
VI.	<u>Literaturverzeichnis</u>	39

I. Einleitung

Die Magenschleimhaut hat unter anderem die Eigenschaft einer exokrinen Drüse mit einer Reihe typischer, den Verdauungsprozeß beeinflussender Funktionen. Besonders charakteristisch ist die Sekretion der Salzsäure und des Pepsins, die durch die in den Corpusdrüsen lokalisierten Beleg- bzw. Hauptzellen gebildet werden. Die aktuelle Sekretionsintensität dieser beiden Zellpopulationen wird durch zahlreiche nervale und hormonale Regulationsmechanismen beeinflusst. Durch Untersuchungen am Menschen und an verschiedenen Tierspezies konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, daß durch den nervalen Reiz und durch einzelne, die Magensekretion stimulierende, gastrointestinale Hormone jeweils ein charakteristisches Sekretionsmuster induziert werden kann (22,7).

Um die Wirksamkeit verschiedener Substanzen auf die Magenschleimhautsekretion einwandfrei identifizieren zu können, ist es einmal notwendig, bei unterschiedlichen Dosen die einzelnen Parameter exakt quantitativ zu bestimmen.

Dann muß berücksichtigt werden, daß bei den verschiedenen Tierspezies, die auf die Magenschleimhaut stimulatorisch wirkenden Substanzen Unterschiede zeigen, die sich sowohl im Verhältnis der Dosis zur Sekretionsintensität als auch im Verhältnis der Säure- zur Pepsinsekretion äußern können. Da bei der Ratte vorwiegend aus methodischen Gründen bislang zu dieser Problematik nur wenige Beobachtungen bekannt sind, war es Ziel vor-

liegender Untersuchungen, für verschiedene Substanzen

1. die Dosis-Wirkungskurve sowohl für Säure als auch für Pepsin zu bestimmen,
2. das Verhalten der Säure- zur Pepsinsekretion im Verlauf der Dosis-Wirkungskurve festzulegen.

Untersucht wurde im einzelnen die Wirksamkeit von Acetylcholin, Histamin, Cholecystokinin, Pankreozymin, Pentagastrin und Sekretin.

Acetylcholin ist die Vermittlersubstanz des parasymphatischen Nervensystems und ist auch für die Übertragung vagaler Reize auf die einzelnen Beleg- und Hauptzellen verantwortlich. Durch den Vagusreiz wird besonders intensiv neben der Säure- auch die Pepsinsekretion stimuliert (38). Deshalb wurde der höchste erreichbare Pepsinausstoß als Vergleichsmaß für die Wirksamkeit der anderen getesteten Substanzen verwandt.

Histamin ist in verschiedenen Depots der Magenschleimhaut besonders der Ratte lokalisiert und wird deshalb von verschiedenen Autoren als eine weitere Vermittlersubstanz zur Stimulation der Belegzellen angesehen (30,12,45). Durch exogen zugeführtes Histamin kommt es aber neben einem Säure- auch zu einem deutlichen Pepsinanstieg (38,21).

Das Magenormon "Gastrin" konnte in der Antrumschleimhaut einer Reihe von Tierarten nachgewiesen werden (20). Offensichtlich spielt dieses Polypeptid auch bei der Ratte für die Regulation der Magensekretion eine Rolle (15,40). In den vorliegenden Untersuchungen wurde statt des aus 17-Aminosäuren bestehenden Gastrins das synthetisierte Pentapeptid "Pentagastrin" verwandt, das qualitativ die gleiche Wirkung besitzt.

Cholezystokinin / Pankreozymin (CCK-PZ) ist ein aus 33-Aminosäuren bestehendes Polypeptid, dessen C-terminale Aminosäuresequenz der des Gastrins entspricht (24). Das eigentliche Zielorgan dieses in der Duodenalschleimhaut gebildeten Hormons ist die Gallenblase, die durch CCK-PZ zur Kontraktion angeregt wird. Da bei der Ratte eine Gallenblase fehlt, ist es fraglich, ob Cholezystokinin-Pankreozymin bei dieser Spezies überhaupt eine Rolle spielt. Wie aber frühere Untersuchungen gezeigt haben, kann durch Cholezystokinin-Pankreozymin entsprechend der Wirkung bei anderen Tierarten auch bei der Ratte die Enzymsekretion des Pankreas und die Säuresekretion des Magens stimuliert werden (39).

Es war deshalb von besonderem Interesse festzustellen, ob auch die Pepsinsekretion durch exogene Zufuhr dieses Hormons bei der Ratte ansteigt. Schließlich wurde der Einfluß des ebenfalls in der Duodenalschleimhaut gebildeten Sekretins, einem Polypeptid bestehend aus 28-Aminosäuren, untersucht (24). Das eigentliche Zielorgan dieses intestinalen Hormons sind die bikarbonatproduzierenden Zellen des Pankreas. Daneben besitzt das Sekretin, wie bei Menschen und Hunden nachgewiesen werden konnte, die Eigenschaft, selektiv die Pepsinsekretion zu stimulieren (22) und die Säuresekretion zu hemmen (23,36,40,5). Bei der Ratte sind bislang keine Untersuchungen über den Einfluß von Sekretin auf die Pepsinsekretion bekannt geworden.

II. Methodik

1. Material, Präparation und Perfusion

Die Untersuchungen wurden an weiblichen Wistar-Ratten (180-230 g) nach einer 24stündigen Fastenperiode bei unbeschränktem Wasserangebot durchgeführt. Die Tiere wurden durch eine einmalige intramuskuläre Injektion von 0,7 ml/100 g einer 25%igen Urethan-Lösung narkotisiert. Die Ratten wurden zur Perfusion nach einer von GOSH und SCHILD angegebenen (19) und von LAI (28) sowie von PISSIDIS und CLARK (37) modifizierten Methode zur Perfusion vorbereitet. Zunächst wurde nach einer Tracheotomie ein Polyäthylenschlauch (2 mm Durchmesser) in die Luftröhre eingeführt und durch eine Ligatur fixiert. Anschließend wurden in den Magen zwei Polyäthylenschläuche vorgeschoben: der erste (5 mm Durchmesser) von einem Schnitt im Anfangsteil des Duodenums durch den Pylorus hindurch, der zweite (2 mm Durchmesser) durch einen Schnitt im Vormagen. Der erste wurde durch eine Pylorusligatur, der zweite durch eine Ligatur am Übergang vom Drüsen- zum Vormagen fixiert, wobei der Vormagen von der Perfusion ausgeschaltet wurde. Beide Schläuche wurden nach einer stumpfen Perforation der Bauchdecken beider Flanken nach außen geführt. Der sekretorisch aktive Teil des Magens wurde nach mehreren vorsichtigen Spülungen zur Entfernung von Nahrungsresten kontinuierlich mit physiol. Kochsalzlösung (142 mmol/l), die auf eine Temperatur von 30°C eingestellt war, perfundiert.

Das Perfusionsvolumen wurde durch eine Präzisionspumpe (mp 1, Bühler, Tübingen) auf 2 ml/min. eingestellt. Die Perfusionsflüssigkeit wurde in 10-Minutenfraktionen gesammelt. Mit einer Eppendorfpipette wurde 1 ml von jeder 10-Minutenfraktion für die Pepsinbestimmung abgenommen und sofort bei -20°C eingefroren und gespeichert. Die Körpertemperatur der Ratte wurde mittels eines rectal eingeführten Kontaktthermometers, eines Relais und oberhalb der Tiere angebrachten Heizlampen auf konstant 30°C eingestellt. Die verschiedenen Testsubstanzen wurden in physiol. Kochsalzlösung (142 mmol/l) gelöst und über einen Jugularskatheter (0,5 mm Durchmesser) mit einer Infusionspumpe (Perfusor, Braun-Melsungen) der Ratte zugeführt.

Das infundierte Volumen und damit die Menge der einzelnen Testsubstanzen wurde in 30 Minuten Abständen stufenweise bis zur Erreichung der maximalen Sekretion gesteigert. Die während des ca 150 Minuten dauernden Versuches intravenös zugeführte Flüssigkeitsmenge überschritt dabei nicht 4 ml.

2. Säurebestimmung

Die Gesamtsäure der einzelnen 10-Minuten-Fractionen wurde durch Titration bis pH 7,0 mit 0,01 n NaOH mit Hilfe eines pH-meters und einer Autobürette (TTT 1c, Radiometer Kopenhagen) bestimmt und in $\mu\text{Äq}/10 \text{ min.}$ angegeben. Die für die Pepsinbestimmung entnommene Menge von 1 ml des Perfusionsvolumens wurde für die Berechnung des Gesamtgehaltes von H-Ionen berücksichtigt.

3. Pepsinbestimmung

Die quantitative Bestimmung des Pepsins in der Perfusionsflüssigkeit des Rattenmagens wurde nach einem von ANSON und MIRSKY (3) beschriebenen und von BERSTAD (8) modifizierten Verfahren durchgeführt. Das Prinzip dieser Methode beruht darauf, daß denaturiertes Rinderhämoglobin durch die proteolytische Aktivität des Magensaftes enzymatisch gespalten wird, die entstandenen niedermolekularen Bruchstücke mit zugesetztem Phenolreagenz Farbkomplexe bilden, die photometrisch gemessen werden können und deren Konzentration ein Maß für die Aktivität der proteolytischen Enzyme im Magensaft ist. In den vorliegenden Untersuchungen wurde der Gehalt an Pepsin mit Hilfe der Aktivität eines kristallisierten Referenzpepsin und über eine Eichkurve in μg umgerechnet.

A. Reagentien und Geräte

- a. lyophilisiertes Rinderhämoglobin (Serva)
- b. Phenolreagenz nach FOLIN und CIOCALTEU (Merck)
- c. Trichloressigsäure (Merck)
- d. Pepsin, 2 x kristallisiert (Worthinton, 3000 U/1 mg)
- e. Photometer, Eppendorf.

B. Herstellung der Lösungen

- a. Substratstammlösung: 2 g Rinderhämoglobin wurden in 100 ml 0,06 nHCL (pH 1,8) gelöst.

Vorhandene Stromata wurden abzentrifugiert (15 min, 4000 U/min.).

- b. Trichloressigsäure (5 %)
- c. Phenolreagenz (Verdünnung 1 : 2)

C. Durchführung der Bestimmung

Zentrifugenröhrchen wurden mit 0,2 ml Perfusionsflüssigkeit (Bestimmungsansatz) in einem Wasserbad auf 35°C erwärmt. Daraufhin wurden zu den einzelnen Proben der Perfusionsflüssigkeit im Abstand von 30' unter kräftigem Rühren je 1 ml Substratlösung zugegeben. Die Reaktion wurde nach genau 10 min. durch Zusatz von 2 ml 5%iger Trichloressigsäure und erneutem kräftigen Rühren unterbrochen. Im Leeransatz wurden zu 0,2 ml Perfusionsflüssigkeit 2 ml Trichloressigsäure und 1 ml Substratlösung gegeben. Anschließend wurden Bestimmungsansatz und Leeransatz zentrifugiert (10 min. 4000 U/min.) und zu 1 ml des Überstandes je 2 ml 0,5 n NaOH zugegeben. Dieser Lösung wurde unter kontinuierlichem Schütteln 0,6 ml Phenolreagenz zugesetzt. 5 - 10 Minuten nach Zugabe des Phenolreagenz wurde die Extinktion im Photometer bei 578 nm gemessen.

D. Eichkurve und Berechnung des Pepsingehaltes

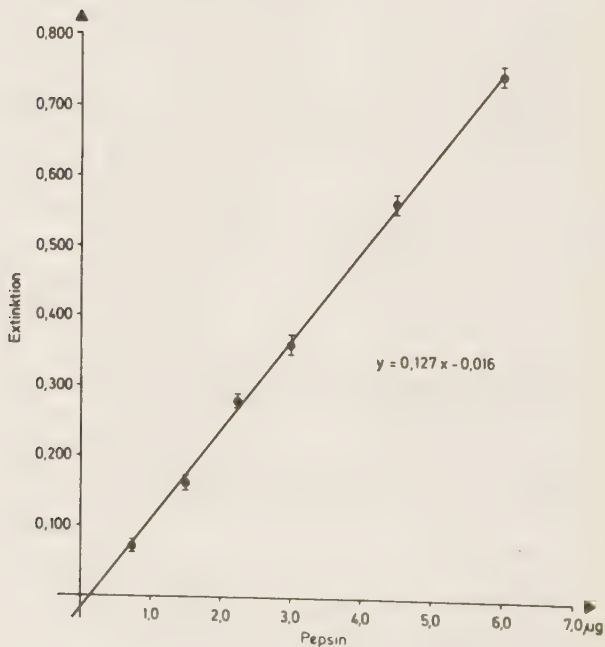
Wie Vorversuche zeigten, lag der Pepsingehalt in der Perfusionsflüssigkeit des Rattenmagens während basaler und stimulierter Sekretion in einem Bereich zwischen 0,5 μg - 5 μg /0,2 ml. Aus diesem Grunde wurde mit Hilfe des beschriebenen Bestimmungsansatzes die Extinktionen von 0,86; 1,5; 2,0; 2,25; 3,0; 4,5; 6,0 μg /0,2 ml des Referenzpepsins (Worthington) festgelegt.

Insgesamt wurden 4 derartige Ansätze durchgeführt. Die Mittelwerte der ermittelten Extinktionen der einzelnen Konzentrationen des Referenzpepsins ergaben eine Gerade, die annähernd durch den Nullpunkt führt ($y = 0,127x - 0,016$) mit einem Kor-

relationskoeffizient von $r = 0,9995$ (Abb.1). Die Enzymaktivität von 0,2 ml der einzelnen Proben der Perfusionsflüssigkeit wurde mit Hilfe dieser Eichkurve unter Berücksichtigung der Verdünnung und des Perfusionsvolumens auf den gesamten "Pepsinausstoß" pro 10 Minuten berechnet.

Abb. 1

Standardkurve der Aktivität von kristallinem Pepsin auf Rinderhämoglobin. $\bar{x} \pm 1s$ wurden ermittelt aus 4 Standardlösungen.



4. Durchführung der Untersuchungen und Berechnung

Nach der Präparation wurde der Rattenmagen zunächst 30 Minuten perfundiert und das Perfusat verworfen, da erfahrungsgemäß während dieser Zeit durch die Operationsbelastung und

evtl. noch im Magen vorhandener Nahrungsreste nicht interpretierbare Schwankungen der Säure und Pepsinsekretion auftraten. Die folgenden zwei 10-Minutenfraktionen wurden als repräsentativ für die basale Sekretion der Säure (BAO = basal acid output) und des Pepsins (BPO = basal pepsin output) angesehen und auf eine Stunde berechnet.

Daraufhin wurde mit der Stimulation durch kontinuierliche intravenöse Infusionen der einzelnen Testsubstanzen begonnen. Insgesamt wurden für jede Substanz fünf verschiedene Dosierungen bis zum Erreichen der maximalen Sekretion getestet. Die verschiedenen Dosen der einzelnen Stimulantien wurden jeweils über die Dauer von 3×10 Minuten zugeführt. Die höchste der drei 10-Minutenfraktionen jeder Infusionsstufe wurde für die Dosis-Wirkungskurve verwandt, die im semilogarithmischen Maßstab aufgezeichnet wurden (Abb. 2-6). Die maximale Säure (MAO = maximal acid output) und die maximale Pepsinsekretion (MPO = maximal pepsin output) wurden unabhängig von der Dosis aus den drei höchsten erreichten Sekretionswerten ermittelt und auf eine Stunde unter Berücksichtigung des Körpergewichtes (pro 100 g) berechnet.

Weiterhin wurde entsprechend einem Vorschlag von MAKHLouF und Mitarbeiter (32,33) und von JOHNSON und GROSSMANN (23) mit Hilfe einer linearen Transformation der Michaelis-Menten-Gleichung versucht, aus den durch den Stufentest ermittelten Werten, die maximale Sekretion (V_{max}) für Säure und Pepsin zu berechnen (Tab. 4). Zudem wurde für jede Stimulanz die Dosis (K_m) ermittelt, die notwendig ist, um eine halb maximale Sekretion zu erreichen (Tab. 4). V_{max} und K_m wurde durch die

lineare Regression aus Gesamtsäure bzw. Gesamtpepsin jeder Stufe und dem Quotienten aus Gesamtsekretion/Dosis bestimmt. Die höchste 10-Minutenfraktion jeder Stufe wurde dabei ebenfalls als repräsentativ für die Gesamtsekretion jeder einzelnen Infusionsstufe angesehen und auf eine Stunde berechnet.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen durch die verschiedenen Stimulantien erreichten Sekretionswerte wurden mit Hilfe des t-Testes für unpaare Werte auf Signifikanz geprüft und die Irrtumswahrscheinlichkeit mit $p < 0,05$ angesetzt. Die Dosis-Wirkungskurve sowie die maximale Säure- und Pepsinsekretion wurden für Acetylcholinchlorid (Merck), Histamindihydrochlorid (Merck), Sekretin (G.I.H. Karolinska Institutet, Stockholm), Cholezystokinin/Pankreozymin (G.I.H. Karolinska Institutet, Stockholm) und für Pentagastrin (Gastrodiagnost^R Merck) bestimmt.

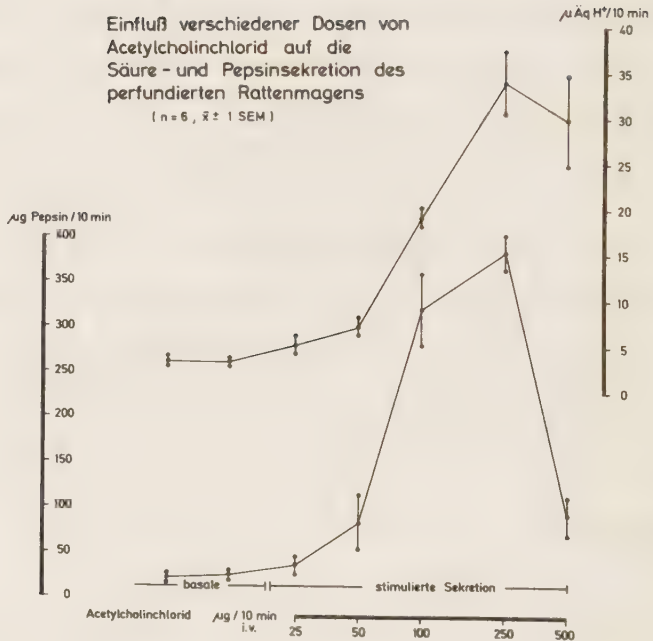
III. Ergebnisse

1. Basale Säure- und Pepsinsekretion

Die ersten vier 10-Minutenfraktionen wurden verworfen. Die anschließenden 2 x 10-Minutenfraktionen zeigten Schwankungen der Säure von höchstens $0,5 \mu\text{Äq}/10 \text{ min}$ und des Pepsins von höchstens $0,05 \mu\text{g}/10 \text{ min}$. Es kann deshalb angenommen werden, daß sich nach der Operation und während der Perfusion ein neues Sekretionsgleichgewicht eingespielt hat. Die Werte wurden deshalb als repräsentativ für die Basalsekretion unter den Bedingungen der Urethan-Narkose angesehen. Tab. 1 zeigt die durchschnittlichen Werte während dieser Sekretionsphase, sowie den Quotienten Pepsin/Säure, der bei 9 lag.

2. Acetylcholin

Unter den Bedingungen des Stufentestes wurde ein erster deutlicher Anstieg sowohl der Säure- als auch der Pepsinsekretion mit einer Dosis von $25 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ Acetylcholinchlorid beobachtet. Die maximale Sekretion beider gemessener Parameter wurde gleichzeitig mit einer Dosis von $250 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ ($660,8 \mu\text{g}/100/\text{h}$) Acetylcholinchlorid erzielt (Tab.3, Abb.2). Die maximale Säuresekretion lag um das 12fache, die maximale Pepsinsekretion um das 20fache über der der Basalsekretion. Der Säure- und Pepsinausstoß in der Perfusionsflüssigkeit zeigte während der Infusion der einzelnen Acetylcholindosen einen weitgehend parallelen Anstieg.



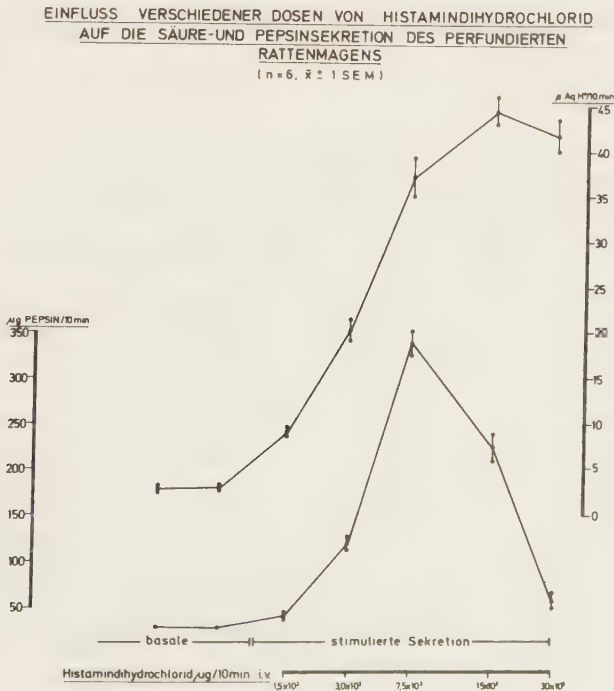
Bei der Stimulation mit Acetylcholin traten die größten Schwankungen im Bereich der maximalen Pepsinsekretion auf (Tab. 1). Die maximale Säuresekretion lag gegenüber dem Histamin signifikant niedriger, gegenüber den übrigen getesteten Substanzen, signifikant höher (Tab. 2). Dagegen ließ sich gegenüber allen anderen getesteten Substanzen die höch-

ste maximale Pepsinsekretion erzielen (Tab. 1). Ab einer Dosis von $100 \mu\text{g}$ Acetylcholin pro 10 min trat bei sämtlichen Tieren ein starker Speichelfluß auf, bei $500 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ starben die Tiere unter allgemeinen Intoxikationserscheinungen.

3. Histamin

Ein erster deutlicher Anstieg der Säure- und auch der Pepsinsekretion des perfundierten Rattenmagens wurde bei einer Dosis von $1,5 \times 10^3 \mu\text{g}$ Histamindihydrochlorid pro 10 Minuten erreicht (Abb. 3).

Abb. 3



Die maximale Säuresekretion wurde mit einer Dosis von $15 \times 10^3 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ ($42,1 \times 10^3 \mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) Histamindihydrochlorid erzielt (Tab. 3). Die maximale Pepsinsekretion fand sich nach Infusionen von $7,5 \times 10^3 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ ($21,1 \times 10^3 \mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) Histamindihydrochlorid. Diese Menge lag um die Hälfte niedriger als die Dosis, die zur Erreichung der maximalen Säuresekretion notwendig war (Abb. 3).

Bis zu einer infundierten Menge von $7,5 \times 10^3 \mu\text{g}$ Histamindihydrochlorid kam es zu einem weitgehend parallelen Anstieg der Gesamtsäure und des Pepsins. Bei einer höheren Histamindosis fand sich ein dissoziierter Verlauf, wobei die Säure weiter anstieg, das Pepsin jedoch einen Abfall zeigte; dabei wurden bei einer Dosis von $30 \times 10^3 \mu\text{g}$ Histamindihydrochlorid nur noch Werte erreicht, die unter der basalen Sekretion lagen (Abb. 3). Tab. 1 zeigt die maximalen Werte der Säure- und Pepsinsekretion sowie den Quotienten Pepsin/Säure, der bei 6 lag. Dieser verschiebt sich zum Zeitpunkt des Pepsingipfels in Richtung des Quotienten der basalen oder acetylcholinstimulierten Sekretion zum Zeitpunkt des Säuregipfels in Richtung der pentagastrinstimulierten Sekretion.

Die maximale Säure-Pepsinsekretion lag signifikant über der, die nach einer Pentagastrin- oder CCK-PZ-Infusion registriert wurden. Ab einer Dosis von $30 \times 10^3 \mu\text{g}$ Histamindihydrochlorid/10 min wurde eine starke Speichelsekretion beobachtet. Wurde die infundierte Dosis weiter erhöht, starben sämtliche Tiere unter allgemeinen Intoxikationserscheinungen.

Tab. 1: Basale und maximale Säure-Pepsinsekretion nach Infusion verschiedener Stimulation

	Gesamtsäure ($\mu\text{Äq}/100 \text{ g/h}$)	Gesamtpepsin ($\mu\text{g}/100 \text{ g/h}$)	Pepsin ($\mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) Säure($\mu\text{Äq}/100 \text{ g/h}$)
Basalsekretion	$8,5 \pm 3,4$ (n = 30)	$78,6 \pm 9,9$ (n = 30)	9
Acetylcholin	$85,5 \pm 11,3$ (n = 6)	$830,4 \pm 141,0$ (n = 6)	10
Histamin	$107,1 \pm 11,8$ (n = 6)	$690,5 \pm 57,5$ (n = 6)	6 (9,2 ^a) (5,2 ^b)
CCK-PZ	$56,9 \pm 9,7$ (n = 6)	$627,7 \pm 16,5$ (n = 6)	11
Pentagastrin	$58,0 \pm 11,9$ (n = 6)	$289,8 \pm 94,7$ (n = 6)	5 (9,6 ^a) (1,6 ^b)
Sekretin	0,0 (n = 6)	$391,9 \pm 29,5$ (n = 6)	0

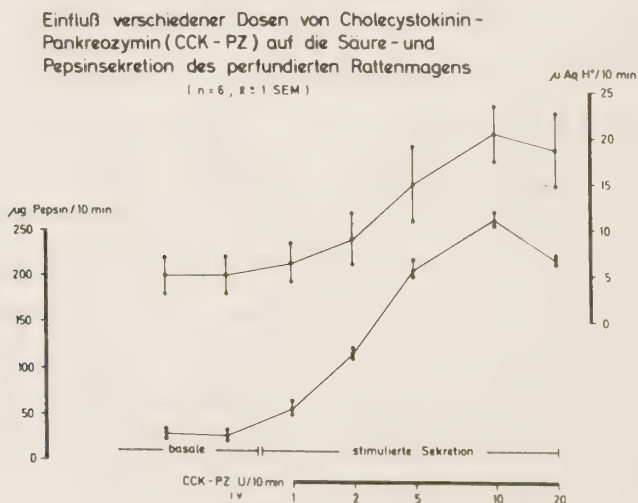
Quotient $\frac{\text{Pepsin}}{\text{Säure}}$ während des Pepsin- (^a), während des Säure- (^b) Gipfels

Tab. 2: Prüfung der maximalen Säure- und Pepsin-Sekretion nach Infusion verschiedener Stimulanzien auf signifikante Unterschiede

	Acetylcholin	Histamin	CCK-PZ	Pentagastrin	Sekretin
			Säure		
Acetylcholin	ϕ	0,005	0,0025	0,0025	
Histamin	0,005	ϕ	0,005	0,005	
CCK-PZ	0,0025	0,005	ϕ	0,45	
Pentagastrin	0,0025	0,005	0,45	ϕ	
			Pepsin		
Acetylcholin	ϕ	0,025	0,005	0,005	0,005
Histamin	0,025	ϕ	0,025	0,005	0,005
CCK-PZ	0,005	0,025	ϕ	0,005	0,005
Pentagastrin	0,005	0,005	0,005	ϕ	0,025
Sekretin	0,005	0,005	0,005	0,025	ϕ

4. Cholecystokinin/Pankreozymin

Ein erster Anstieg der Säure-Pepsinsekretion wurde bei einer Dosis von 1 U CCK-PZ/10 min beobachtet (Abb. 4). Die maximale Sekretion beider Parameter wurde mit einer Dosis von 10 U CCK-PZ/10 min (28,6 U/100 g/h) erreicht (Tab. 3). Dabei lag die maximale Säuresekretion um das 6fache, die maximale Pepsinsekretion um das 8fache über der basalen Sekretion (Tab. 1). Gegenüber dem Acetylcholin lag die MPO signifikant niedriger, dagegen bestand gegenüber dem Histamin kein deutlicher Unterschied (Tab. 2). Die durch CCK-PZ erreichte MAO lag in demselben Bereich, wie sie durch Pentagastrin erreicht wurde, aber signifikant unter der maximalen Acetylcholin oder Histamin induzierten Säuresekretion (Tab. 2). Der Verlauf der Dosis-Wirkungskurve zeigte für Säure und Pepsin einen weitgehend parallelen Anstieg.



Tab. 3: Mittlere notwendige Dosis verschiedener Stimulantien zur Erreichung der maximalen Säure-Pepsinsekretion

	Säure	Pepsin
Acetylcholinchlorid ($\mu\text{g}/100 \text{ g/h}$)	660,8	660,8
Histamindihydrochlorid ($\mu\text{g}/100 \text{ g/h}$)	$42,1 \times 10^3$	$21,1 \times 10^3$
CCK-PZ (U/100 g/h)	28,6	28,6
Pentagastrin ($\mu\text{g}/100 \text{ g/h}$)	43,0	10,8
Sekretin (U/100 g/h)	22,4	22,4

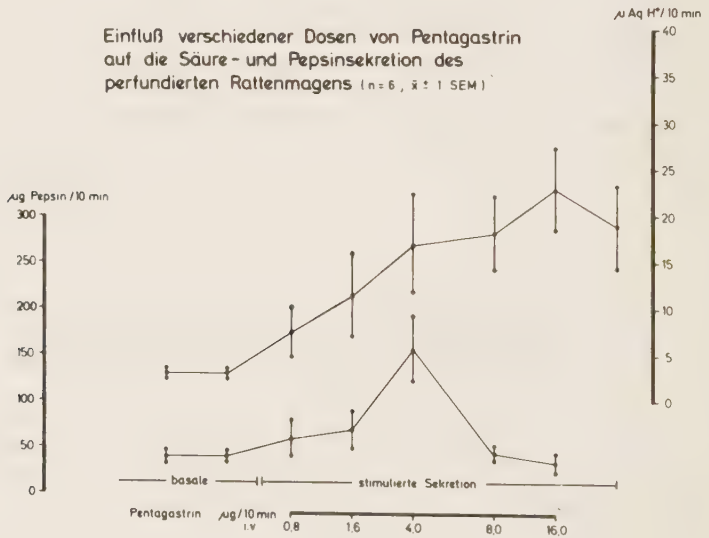
Tab. 4: Errechnete maximale Sekretion (Vmax) und die zur halben maximalen Sekretion erforderliche Dosis (Km) von Acetylcholin, Histamin und Pentagastrin sowie der Korrelationskoeffizient (r)

	Acetylcholin	Histamin	Pentagastrin
Vmax ($\mu\text{Äq H}^+/100 \text{ g/h}$)	265	170	66,0
Km ($\mu\text{g}/100 \text{ g/h}$)	$1,6 \times 10^3$	$6,5 \times 10^3$	5,0
r	-0,90	-0,99	-0,98
Vmax ($\mu\text{g Pepsin}/100\text{g/h}$)	730	920	540
Km ($\mu\text{g}/100 \text{ g/h}$)	$0,7 \times 10^3$	$3,5 \times 10^3$	4,9
r	0,98	0,90	? -0,96

Zum Zeitpunkt der maximalen Sekretion betrug der Faktor Säure/Pepsin 11. Die Tiere zeigten während der Infusion auch höherer Dosen von CCK-PZ keinerlei Nebenwirkungen.

5. Pentagastrin

Eine erste Reaktion der HCL- und Pepsinsekretion während Stimulierung mit Pentagastrin wurde bei einer Dosis von $0,8 \mu\text{g}$ Pentagastrin/10 min beobachtet (Abb. 5). Die höchste Säure-



sekretion wurde mit $16,0 \mu\text{g}$ Pentagastrin/10 min ($43,0 \mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) erreicht (Tab. 3). Die maximale Pepsinsekretion wurde dagegen schon bei einer Dosis von $4,0 \mu\text{g}$ Pentagastrin / 10 min ($10,8 \mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) erzielt (Tab. 3), bei einer weiteren Steigerung der Dosis kam es zu einem Abfall (Abb. 5).

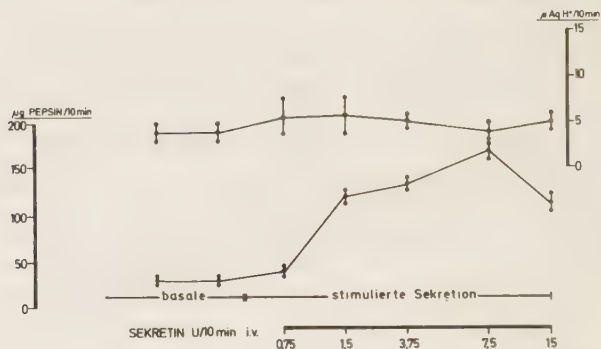
Damit fand sich ähnlich wie beim Histamin auch beim Penta-
gastrin eine Dissoziation im Verlauf der Dosis-Wirkungskur-
ve von Säure und Pepsin. Der Quotient Pepsin/HCL betrug 5.
Dieser verschiebt sich zum Zeitpunkt des Pepsingipfels in
Richtung des Quotienten der basalen oder acetylcholinstimu-
lierten Sekretion, zum Zeitpunkt des Säuregipfels in Richtung
der sekretinstimulierten Sekretion (Tab. 1). Die MPO lag ge-
genüber Acetylcholin, Histamin und CCK-PZ signifikant niedri-
ger (Tab. 2). Gegenüber Histamin und Acetylcholin wurde eine
signifikant niedrigere MAO erreicht. Nebenwirkungen wurden
nicht beobachtet.

6. Sekretin

Während der Stimulation durch Sekretin kam es zu einem gering-
fügigen Anstieg der HCL-Sekretion um durchschnittlich $4 \mu\text{g}\ddot{\text{A}}\text{q}/$
10 min bei einer Dosis von 0,75 U Sekretin pro 10 Minuten.
Bei einer weiteren Erhöhung der Sekretindosis fiel die HCL-
Sekretion um $5 \mu\ddot{\text{A}}\text{q}/10 \text{ min}$ ab und erreichte ihr Minimum bei
einer Dosis von 7,5 U Sekretin pro 10 min. Im Gegensatz zur
Säure kam es aber zu einem deutlichen Anstieg des Pepsins
(Abb. 6). Die maximale Pepsinsekretion wurde mit einer Dosis
von 7,5 U Sekretin/10 min ($22,4 \text{ U}/100/\text{h}$) erreicht (Tab. 3)
und lag damit deutlich (Tab. 1 und 2) über der maximalen pen-
tagastrinstimulierten Pepsinsekretion. Das Maximum der Pep-
sinsekretion und das Minimum der HCL-Sekretion wurden bei
derselben Sekretindosis gefunden. Während der Infusion von
Sekretin zeigten die Tiere keinerlei Nebenwirkungen.

Abb. 6

EINFLUSS VERSCHIEDENER DOSEN VON SEKRETIN AUF DIE SÄURE-
UND PEPSINSEKRETION DES PERFUNDIERTEN RATTENMAGENS
(n = 6, $\bar{x} \pm 1 \text{ SEM}$)



7. Die berechnete maximale Sekretion

Die durch den Stufentest ermittelten Sekretionswerte wurden benutzt, um mit Hilfe der Michaelis-Mentengleichung die maximale Säure- und Pepsinsekretion ($V_{\max}$) sowie die Dosis des Stimulans (K_m), die zur halb maximalen Sekretion notwendig ist, zu berechnen (Tab. 4). Dabei wurden $V_{\max}$ und K_m über die lineare Regression von Sekretion zu Sekretion/Dosis bestimmt. Da lediglich Acetylcholin, Histamin und Penta Gastrin als Reinstoffen vorlagen, wurde nur von diesen Stimulantien $V_{\max}$ und K_m (Tab. 4, Abb. 7 und 8) festgelegt. Für die Berechnung wurden allein die Werte des Sekretionsanstieges im Verlauf des Stufentestes verwandt.

Auch bei dieser Berechnungsmethode fanden sich für die einzelnen Substanzen unterschiedlich hohe V_{max} , die insgesamt über den Werten der direkt bestimmten maximalen Säure- und Pepsinsekretion lagen. Beim Vergleich der Wirkung der verschiedenen Substanzen auf die Säuresekretion wurde für Acetylcholin eine V_{max} ermittelt, die im Gegensatz zu den Ergebnissen des Stufentestes über der des Histamins lag (Abb. 8). Die V_{max} von Pentagastrin lag deutlich unter der der beiden anderen Substanzen. Bei einem Vergleich der für Pepsin berechneten V_{max} zeigte sich, daß Pentagastrin die geringste, Histamin dagegen die höchste Sekretion auslöst (Abb. 8).

Abb. 7

Lineare Regression von Gesamtsäure zu
Gesamtsäure/Dosis nach Infusion von Acetyl-
cholin (○,A), Histamin (○,H) und Pentagastrin (●,P).
Die Schnittpunkte mit der y-Achse ergeben
die errechnete maximale Sekretion (V_{max})
Die Steigungen der Geraden ergeben die Dosis
für die halbe maximale Sekretion (K_m)

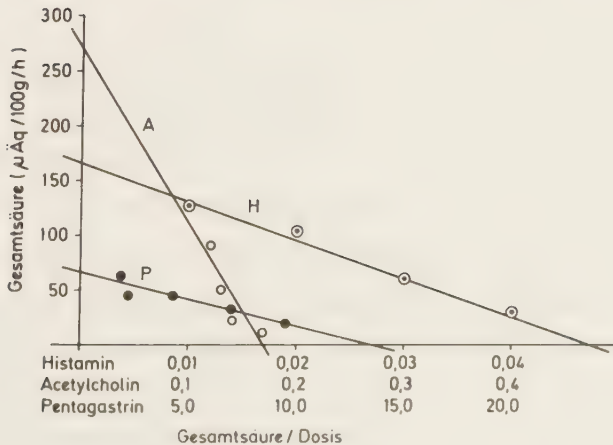
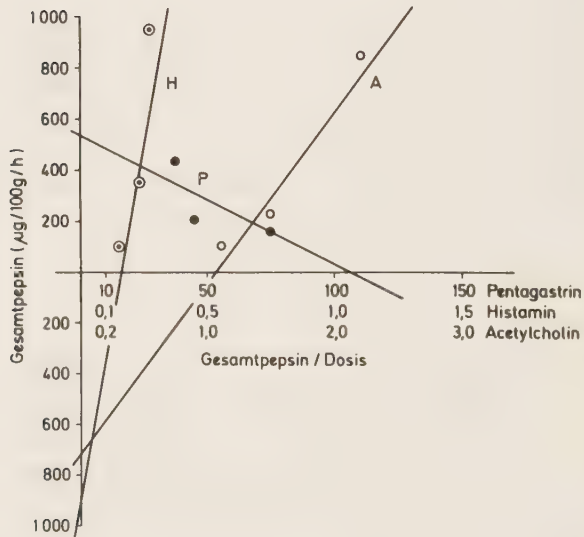


Abb. 8

Lineare Regression von Gesamtpepsin zu Gesamtpepsin/Dosis von Acetylcholin (○,A), Histamin (○,H) und Pentagastrin (●,P). Die Schnittpunkte mit der y-Achse ergeben die errechnete maximale Sekretion (V_{max}). Die Steigungen der Geraden ergeben die Dosis für die halbe maximale Sekretion (K_m).



Insgesamt sind aber die Unterschiede der errechneten maximalen Pepsinsekretion für die verschiedenen Substanzen verhältnismäßig gering. Ein Vergleich der K_m der einzelnen Substanzen für Säure und Pepsin zeigt, daß beim Pentagastrin dieser Wert für beide in der Perfusionsflüssigkeit gemessenen Sekretionsbestandteile gleich ist, beim Acetylcholin und Histamin dagegen bei der Säure um etwa das Doppelte so hoch ist wie beim Pepsin.

IV. Diskussion

1. Basalsekretion und Narkose

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an mit Urethan narkotisierten Ratten durchgeführt. Der hemmende Einfluß dieses Narkotikums auf die basale Säuresekretion konnte durch verschiedene Autoren nachgewiesen werden (29,25). Zuletzt konnten BORELLA und HERR mit Hilfe der Perfusionstechnik an der wachen Ratte zeigen, daß die intraperitoneale Injektion von Urethan zu einem über mindestens eine Stunde dauernden Abfall der spontanen Säuresekretion führt (9). Die Ursache dieser depressiven Wirkung auf die Magensekretion konnte bislang nicht geklärt werden. Insgesamt scheint die intramuskuläre Injektion von Urethan im Vergleich zu anderen getesteten Narkotika und Applikationsformen die spontane Säuresekretion am wenigsten zu beeinflussen (4). Über die Beeinflussung der maximalen Säure- bzw. Pepsinsekretion durch Urethan liegen bislang aber keine exakten Informationen vor.

In unseren Untersuchungen war es notwendig, die Bestimmungen an narkotisierten Tieren durchzuführen, da durch die hohen infundierten Dosen von Histamin und Acetylcholin Nebenwirkungen zu erwarten waren, die bei wachen Tieren zu Gegenregulationen mit zusätzlicher Beeinflussung der Magensekretion geführt hätten. Wie die Verlaufskurven der einzelnen Tiere zeigen, bestanden während der basalen Säure- und Pepsinsekretion nur geringgradige Abweichungen zwischen den einzelnen 10-Minutenfraktionen. Es kann deshalb angenommen werden, daß sich

nach der Präparation unter den Bedingungen der Urethannarkose und der kontinuierlichen Magerperfusion ein neues Sekretionsgleichgewicht eingespielt hat. Der Quotient Pepsin/Säure weist auf relativ hohen Anteil des Pepsins während dieser Sekretionsphasen hin (Tab. 1), wie er auch bei anderen Spezies ohne Narkose gefunden wurde (34). Er konnte deshalb auch als Vergleichsmaß für die Änderung des Sekretionsmusters unter dem Einfluß der verschiedenen getesteten Stimulationen dienen.

2. Zur Magenperfusion

Die kontinuierliche Perfusion des Rattenmagens mit Bestimmung der H-Ionen ist eine Methode, die vorwiegend für pharmakologische Untersuchungen verwandt wird (31,2,9,4,34,40). Das geringe spontane Sekretionsvolumen der Ratte bedingt einmal eine Ungenauigkeit bei der titrimetrischen Bestimmung der Säure, dann lassen sich kurzfristige Sekretionsänderungen nicht erfassen. Der Sinn der verwandten Technik besteht deshalb vorwiegend darin, mit Hilfe eines ausreichend großen Perfusionsvolumens die sezernierten H-Ionen sofort auszuspülen und mit Hilfe von kurzen Sammelperioden einen Anstieg oder Abfall zu erkennen. Auf diese Weise kann allerdings nur die während einer definierten Periode ausgeschiedene Gesamtsäure, nicht aber die ursprüngliche Konzentration der H-Ionen erfaßt werden.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde nun versucht, zusätzlich zu der Säure das Pepsin im Perfusat zu bestimmen. Dabei war es notwendig, das Perfusionsvolumen möglichst gering zu halten, um in den optimalen Empfindlichkeitsbereich

der verwandten Pepsinbestimmungsmethode zu gelangen. Dabei zeigte sich, daß das Perfusionsvolumen von 2 ml/min einerseits ausreichte, um das Magensekret weitgehend auszuspülen, andererseits die Pepsinkonzentration im Perfusat auch während der Basalsekretion, so hoch war, daß eine ausreichend genaue Bestimmung möglich war. Entsprechend der Säure wurde durch die Perfusionsmethode nur die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Gesamtpepsinmenge erfaßt.

3. Zur Pepsinbestimmung

Das Pepsin in der Perfusionsflüssigkeit des Rattenmagens wurde nach der von ANSON und MIRSKY beschriebenen Methode bestimmt (3). Diese Methode wurde auch von MANTOVANI zur Bestimmung des Pepsingehaltes im unverdünnten Sekret des Rattenmagens mit guter Reproduzierbarkeit verwandt (34). Dabei bleibt aber offen, ob Rinderhämoglobin das optimale Substrat für die proteolytischen Fermente des Rattenmagens darstellt. Entsprechend einem Vorschlag von BERSTAD wurden lediglich zur besseren Übersichtlichkeit und zur Vereinfachung der Berechnungen die bestimmten Aktivitäten mit Hilfe eines weitgehend gereinigten, mehrfach auskristallisierten Referenzpepsins nicht in Aktivitätseinheiten, sondern in ug angegeben (3). Sowohl in den unteren Konzentrationsbereichen - entsprechend der Pepsinaktivitäten, wie sie während der basalen Sekretion gefunden wurden - als auch in den höheren Bereichen zeigte sich für das Referenzpepsin und für die Pepsine im Perfusat bei unabhängig voneinander durchgeführten Mehrfachbestimmun-

gen ein Fehlerbereich von 8 - 10 %. Dieser Fehler kann für die Qualität der Methode als tolerabel angesehen werden.

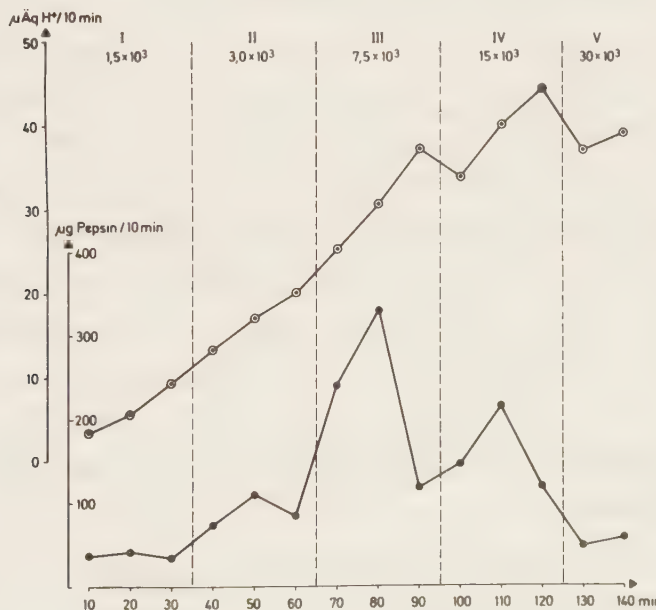
4. Stufentest und Dosis-Wirkungskurve

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden zur Stimulation der Magensekretion und zur Ermittlung einer Dosis-Wirkungskurve der sogenannte "Stufentest" verwandt. Dabei wird bei ein und demselben Tier in bestimmten Zeitabständen die infundierte Menge eines Stimulans solange gesteigert, bis die höchste Sekretionsrate erreicht ist. Dieser Stufentest wurde beim Menschen (16,41) und bei der Ratte (40,39) von verschiedenen Autoren zur Ermittlung der maximalen Säuresekretion eingesetzt. Von EMAS und SVENSON wurde an der wachen Katze eine Dosis-Wirkung, durch Vergleich des Stufentests mit Einzelinfusionen in täglichen Abständen für Histamin und Pentagastrin, registriert (12). Beim Stufentest wurde die Dosis in stündlichen Abständen verdoppelt. Die Autoren konnten zeigen, daß für Histamin zwischen den beiden Testen bezüglich der Intensität der Säuresekretion kein Unterschied bestand, beim Pentagastrin fand sich dagegen bei den Einzelinfusionen für die jeweilige Dosis eine höhere Sekretionsrate als bei der kontinuierlichen Steigerung der Dosis während eines Untersuchungsganges. Bei unseren Untersuchungen sollte mit Hilfe dieses Testes neben der maximalen Säure auch die maximale Pepsinsekretion ermittelt werden. Der Abstand zwischen den einzelnen infundierten Dosen wurde so gewählt, daß nach jeweils drei 10-Minutenfraktionen also nach insgesamt

dreißig Minuten die nächst höhere Dosis infundiert wurde. Dabei kam es, wie eine repräsentative Verlaufskurve zeigt (Abb. 9), während einer Stimulationsstufe zu einem geringen, aber kontinuierlichen Anstieg des Säureausstoßes. Dieser Befund ist ein Hinweis dafür, daß drei 10-Minutenfraktionen

Verlauf der Säure-(-○-) und Pepsin-(-●-) sekretion während Infusion verschiedener Dosen von Histamindihydrochlorid ($\mu\text{g}/10\text{ min}$)

Abb. 9



nicht ausreichen, um ein typisches Sekretionsgleichgewicht zu erzielen und die der jeweiligen Dosis wirklich entsprechende Säuremenge zu erfassen. Die ermittelten Dosis-Wirkungskurven dürften für die getesteten Substanzen somit insgesamt nach rechts verschoben sein. Im Gegensatz zur Säure zeigte sich beim Pepsin, daß der Ausstoß der zweiten 10-

Minutenfraktion einer Infusionsstufe durchweg über der dritten lag (Abb. 9). Dieses Phänomen eines vorübergehenden Anstieges des Pepsinausstoßes während verschiedener Dosen von Pentagastrin oder Histamin konnte von verschiedenen Autoren beim Menschen beobachtet werden (3,2). Diese Befunde können folgendermaßen interpretiert werden: mit jeder weiteren Steigerung der infundierten Dosis der verschiedenen Substanzen werden zusätzliche Zellen der Magenschleimhaut zur Sekretion angeregt. Dabei könnte bei den Hauptzellen mit jeder neuen Zellpopulation, die durch den Stimulationsdruck erfaßt wird, zunächst das in diesen Zellen vorhandene Pepsinogen entspeichert werden. Dieses würde dann zu dem bei jeder Stimulationsstufe erneut beobachteten Auswascheffekt führen. Für die "laufende" Sekretionsleistung der Hauptzellen wäre dann nicht die zweite und höchste, sondern die dritte 10-Minutenfraktion repräsentativ.

5. Die Säuresekretion unter dem Einfluß verschiedener Stimulantien

Wie von verschiedenen Autoren gezeigt werden könnte, stimuliert Acetylcholin oder dessen Derivate als Überträgersubstanz der parasympathischen Nervenfasern auf das Erfolgsorgan auch bei intravenöser Zufuhr in starkem Maße die Säuresekretion (40). Bei unseren Untersuchungen konnte ebenfalls trotz deutlicher Nebenwirkungen durch Infusion steigender Dosen von Acetylcholin ein Sekretionsgipfel erreicht werden, der zwar signifikant unter der histaminstimulierten Säuresekretion lag, aber gegenüber dem Pentagastrin erhöht war

(Tab. 2). Durch Histamin ließ sich im Vergleich zu allen anderen getesteten Substanzen die höchste maximale Säuresekretion allerdings mit einer gegenüber dem Acetylcholin in mehreren Potenzen höheren Dosierung erzielen. Durch CCK-PZ und Pentagastrin wurde eine gegenüber dem Histamin und Acetylcholin signifikant geringere maximale Säuresekretion erreicht. CCK-PZ besitzt bei Mensch (11) und Hund (35) einen geringeren, bei der Katze (14) und Ratte (29) dagegen einen deutlich stimulierenden Effekt auf die Säuresekretion des Magens. Als Speziesbesonderheit der Ratte muß aber der Befund gewertet werden, daß durch CCK-PZ dieselbe maximale Säuresekretion wie durch Pentagastrin erreicht wird (39). In Übereinstimmung mit anderen Autoren, die den säurehemmenden Effekt von Sekretin beim Menschen (15,36,46) und Hund (47) auf die basale Säuresekretion testeten, konnte auch bei der Ratte ein ähnliches Phänomen beobachtet werden. Damit scheint das Sekretin bei der Ratte wie bei anderen Spezies bezüglich der Säure eine überwiegende Enterogastrowirkung zu besitzen (42). Worauf die unterschiedlich hohe maximale Säuresekretion, die durch Acetylcholin, Histamin, Pentagastrin und CCK-PZ erreicht werden, beruhen, lassen sich bislang nur Vermutungen anstellen. Eine Möglichkeit bestünde darin, daß die Belegzellen der Magenschleimhaut der Ratte unterschiedlich empfindlich auf die einzelnen Stimulantien reagieren. Das würde bedeuten, daß die Zahl der Rezeptoren für die einzelnen Pharmaka variiert. Andererseits ist bislang über den Grad des Abbaus und der Inaktivierung der von uns getesteten Substanzen vom Infusionsort bis zur Erreichung des Rezeptors an der

Belegzelle zu wenig bekannt, als daß diese Faktoren als Ursache für die unterschiedlich hohe maximale Säuresekretion ausgeschlossen werden könnte.

6. Die Pepsinsekretion unter dem Einfluß verschiedener Stimulantien

Sekretin ist das bislang einzige bekannte gastrointestinale Hormon, das bei verschiedenen Tierspezies unabhängig von der Säuresekretion zu einem Anstieg der Pepsinsekretion führt (8,5). Durch unsere Untersuchung konnte gezeigt werden, daß bei der Ratte ähnlich wie bei Mensch (15,7,10,5), Hund (23,43) und Katze (26,43) durch Sekretin die Pepsinsekretion stimuliert wird, wobei Werte erreicht werden, die denen der maximalen pentagastrin-stimulierten Pepsinsekretion in etwa entsprechen. Wie Untersuchungen von BERSTAD (8) zeigten, wurde durch Histamin eine höhere Pepsinsekretion induziert als durch Pentagastrin. Bei der Ratte lag der durch Pentagastrin erreichte Pepsinsekretionsgipfel signifikant unter dem des Histamins.

Durch Untersuchungen von MANTOVANI (34) konnte gezeigt werden, daß das synthetisierte Polypeptid Caerulein, das eine ähnliche Struktur wie CCK-PZ besitzt, bei der Ratte außer Salzsäure- auch die Pepsinsekretion stimuliert. Wie unsere Befunde zeigen, wird durch CCK-PZ das Pepsin in gleicher intensiver Weise stimuliert wie durch Histamin. Damit scheinen als weitere Speziesbesonderheit die Hauptzellen des Rattenmagens auf dieses Hormon ähnlich empfindlich zu sein wie die Beleg-

zellen. Die absolut höchste maximale Pepsinsekretion wird durch exogene Zufuhr von Acetylcholin erreicht. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit dem hohen Pepsinausstoß nach vagaler Stimulation, wie sie zum Beispiel durch intravenöse Zufuhr von Insulin beobachtet wird (38). Es kann damit angenommen werden, daß Acetylcholin auch bei der Ratte als lokal wirkendes Hormon eine wichtige Rolle im Ablauf der Magensekretion spielt. Insgesamt gesehen liegt beim Pepsin eine ähnliche Problematik wie bei der Salzsäure vor, daß nämlich durch verschiedene Stimulantien ein unterschiedlich hoher Sekretionsgipfel erreicht wird.

7. Das Verhältnis Pepsin-Säuresekretion unter dem Einfluß verschiedener Stimulantien

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß für die einzelnen getesteten Substanzen im Verlauf (s. Abb. 2-6) und während der Phase der maximalen Sekretion (Tab. 1) ein typisches, zum Teil unterschiedliches Sekretionsmuster in bezug auf die Säure und das Pepsin in Erscheinung tritt. Für Acetylcholin wird die maximale Säure- und Pepsinsekretion bei der gleichen Dosis erreicht. Während dieser Sekretionsphase entspricht der Quotient Pepsin/Säure etwa dem der basalen Sekretion (Tab. 1). Auch durch Stimulation mit Cholezystokinin/Pankreozymin wird das Sekretionsmaximum von Säure und Pepsin während der Infusion gleicher Dosen erreicht. Der Quotient Pepsin/Säure ist zu diesem Zeitpunkt gegenüber dem Acetylcholin und der basalen Sekretion zugunsten des Pepsins ver-

schoben. Eine weitere extreme Verschiebung in diese Richtung wird durch Sekretininfusion erzielt, wo es während der Pepsingipfelsekretion sogar zu einem geringgradigen Abfall der Salzsäureproduktion kommt. Eine Verschiebung zugunsten der Säure findet sich dagegen nach Infusion von Histamin und Pentagastrin. Durch beide Substanzen wird der höchste Ausstoß von Pepsin und Säure bei unterschiedlich hohen Dosen erreicht. Während bei diesen Substanzen die Säuresekretion im weiteren Verlauf des Stufentests noch ansteigt, kommt es schon zu einem deutlichen Abfall des Pepsins (Abb. 3, 5). Dieses Phänomen läßt sich auch daran erkennen, daß der Quotient Pepsin/Säure, wird er zum Zeitpunkt des Pepsingipfels errechnet, dem der Basalsekretion entspricht und, wird er zum Zeitpunkt des Säuregipfels bestimmt, sich deutlich zugunsten der Säure verschiebt (Tab. 5). Diese Befunde lassen folgende Interpretation zu:

- a. Beim Acetylcholin kommt es bei den Dosen, die zu dem gleichzeitigen Abfall von Säure und Pepsin führen, zu Intoxikationserscheinungen, so daß dieser Abfall auch Ausdruck einer Sekretionshemmung im Zusammenhang mit der Allgemeinvergiftung sein könnte.
- b. Der alleinige Abfall des Pepsins bei höheren Dosen von Pentagastrin und Histamin bei weiterem Anstieg der Säure erfolgt zu einem Zeitpunkt, wo die Tiere durch die infundierte Menge der Stimulantien noch keine erkennbaren Intoxikationserscheinungen zeigen. Dies könnte darauf hinweisen, daß die pepsinproduzierenden Hauptzellen ab einer bestimmten Dosierung von Pentagastrin oder Histamin direkt

gehemmt werden. Die dissoziierte Sekretion von Säure und Pepsin würde damit nicht nur auf eine unterschiedliche Affinität dieser beiden Substanzen zu den Rezeptoren der Beleg- und Hauptzellen beruhen, sondern könnte auch auf verschiedene Angriffspunkte im Stoffwechsel dieser beiden Zellpopulationen hinweisen.

8. Vergleich der beobachteten Werte der maximalen Sekretion mit den Werten der berechneten maximalen Sekretion

Ein Vergleich der beobachteten Werte der maximalen Sekretion mit den Werten der berechneten maximalen Sekretion (V_{max}) zeigt sowohl bei der Säure als auch beim Pepsin Unterschiede. Diese dürften darauf beruhen, daß in die Berechnung für Acetylcholin, Histamin und Pentagastrin der maximalen Säure- und Pepsinsekretion mit Hilfe der Michaelis-Mentenkinetik die Dynamik des Sekretionsanstieges im Verlauf des Stufentestes eingeht. Dieser Anstieg zeigt, betrachtet man zum Beispiel die Dosis-Wirkungskurve der Säure, eine Abflachung im vorderen Anteil nach Histamin oder die des Pepsins nach Acetylcholin eine Abflachung im unteren Anteil. Allein beim Pentagastrin, wo die Dosis-Wirkungskurve der Säure kontinuierlich ansteigt, stimmen V_{max} und die direkt gemessene maximale Säuresekretion überein. Da beim Stufentest mit der relativ kurzen Infusionsdauer der einzelnen Stimulantien von 30 Min. ein Sekretionsgleichgewicht mit gegenseitiger Beeinflussung der verschiedenen Dosen noch nicht besteht, ist es fraglich, ob die Michaelis-Mentenkinetik für verwandten pharmakodynamischen Versuchsbedingungen überhaupt Gültigkeit besitzt.

V. Zusammenfassung

An durch Urethan narkotisierten Wistar-Ratten wurde mit Hilfe der Perfusionstechnik des Magens durch Infusion steigender Dosen von Acetylcholin, Histamin, CCK-PZ, Pentagastrin und Sekretin eine Dosis-Wirkungskurve für Gesamtsäure und -pepsin bestimmt. Dabei konnte gezeigt werden, daß durch Histamin die höchste Säure-, mit Acetylcholin die höchste Pepsinsekretion erreicht wird. Durch CCK-PZ und Pentagastrin wurde eine etwa gleich hohe maximale Säuresekretion erzielt, die aber gegenüber den beiden anderen Substanzen signifikant niedriger war. Das nach CCK-PZ Infusion sezernierte Gesamtpepsin lag signifikant unter dem des Pentagastrins. Die Empfindlichkeit der Beleg- und Hauptzellen des Rattenmagens auf CCK-PZ scheint eine Speziesbesonderheit darzustellen. Wie bei Mensch, Hund und Katze wird auch bei der Ratte selektiv bei geringgradiger Hemmung der basalen Säuresekretion durch Sekretin die Pepsinsekretion stimuliert. Dabei werden Werte erreicht, die denen der pentagastrinstimulierten maximalen Pepsinsekretion entsprechen. Die Dosiswirkungskurven der einzelnen Substanzen zeigen beim Vergleich der Säure- und des Pepsins Unterschiede in der Art, daß beim Histamin und Pentagastrin während die Säuresekretion noch weiter ansteigt, das Pepsin abfällt. Beim Acetylcholin und CCK-PZ wurde ein weitgehend paralleler Verlauf der beiden Parameter beobachtet. Diese Befunde könnten darauf hinweisen, daß die getesteten Substanzen an verschiedenen Rezeptoren der Beleg- bzw. Hauptzellen angreifen.

VI. Literaturverzeichnis

1. AMURE, B.O. and OMOLE, A.A.
Acid gastric secretory responses to histamine, crude porcine gastrin and pentagastrin in rats
J.Pharm.Pharmac. 22:452-455 (1970)
2. ANSON, M.L. and MIRSKY, A.E.
The estimation of pepsin with hemoglobin
J.Gen.Physiol. 16:59-63 (1932)
3. AUBREY, D.A.
The effects on human gastric secretion of prolonged continuous intravenous infusions of maximal and supramaximal doses of histamine acid phosphate and pentagastrin
Gut 11:392-394 (1970)
4. BARRETT, A.M., RAVENTÒS, J. and SIDDALL, R.A.
Influence of some anaesthetics on pharmacologically stimulated gastric secretion in the rat
Brit.J.Pharmac.Chemother. 28:51-63 (1966)
5. BERSTAD, A.
Stimulation of gastric secretion of pepsin by secretion in man
Scand.J.Gastroent. 4:617-622 (1969)
6. BERSTAD, A.
A modified hemoglobin substrate method for the estimation of pepsin in gastric juice
Scand.J.Gastroent. 5:343-348 (1970)
7. BERSTAD, A. and PETERSEN, H.
Effect of secretion on histamine and pentagastrin induced secretion of pepsin in man
Scand.J.Gastroent. 5:459-463 (1970)
8. BERSTAD, A. and PETERSEN, H.
Comparison of histamine and pentagastrin in stimulation of pepsin secretion in man
Scand.J.Gastroent. 6:209-216 (1971)

9. BORELLA, L.E. and HERR, F.
A new method for measuring gastric acid secretion in un-anesthetized rats
Gastroenterology 61:345-356 (1971)
10. BROOKS, A.M., ISENBERG, J. and GROSSMAN, M.J.
The effect of secretion, glucagon and duodenal acidification on pepsin secretion in man
Gastroenterology 57:159-162 (1969)
11. CELESTIN, L.R.
Gastrin-like effects of cholecystokinin-pancreozymin
Nature 215:763-764 (1967)
12. CODE, CH.F.
Histamine and gastric secretion
Fed.Proc. 24:1311-1321 (1965)
13. COOKE, A.R.
Comparison of acid and pepsin output from gastric fistula dogs in response to histamine, gastrin and related peptides
Gastroenterology 53:579-583
14. DEVENEY, K. and WAY, L.W.
Effect of fat in the duodenum on gastric acid secretion in cats
Gastroenterology 62:405-411 (1972)
15. DINOSO, V., CHEY, W.Y. and LOBER, S.H.
Effect of secretin on gastric secretion and motor function of the upper gastrointestinal tract in man
Clin.Res. 14:295 (1966)
16. DOTEVALL, G. and WALAN, A.
Gastric secretion of the acid after intravenous infusion of histamine in large doses
Acta Med.Scand. 181:439-444 (1967)
17. EMAS, S., BILLINGS, A. and GROSSMAN, M.J.
Effects of gastrin and pentagastrin on gastric and pancreatic secretion in dogs
Scand.J.Gastroent. 3:234-240 (1968)

18. EMAS, S. and SVENSSON, S.O.
Dose-Response curves for acid output to histamine and pentagastin determined by two techniques
Scand.J.Gastroent. 7:751-757 (1972)
19. GÖSH, M.N. and SCHILD, H.O.
Continuous recording of acid gastric secretion in the rat
Brit.J.Pharmacol. 13:54-61 (1958)
20. GREGORY, R.A.
Isolation and chemistry of gastrin
Handbook of Physiology
Alimentary Canal
Vol. II pp.827-834 (1967)
21. HIRSCHOWITZ, B.J.
The control of pepsinogen secretion
Ann.N.Y.Acad.Sci. 140:709-723 (1967)
22. JOHNSON, L.R. and GROSSMAN, M.I.
Intestinal hormones as inhibitors of gastric secretion
Gastroenterology 60:120-144 (1971)
23. JOHNSON, L.R. and GROSSMAN, M.I.
Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin
Amer.J.Physiol. 217:1401-1404 (1969)
24. JORPES, J.E.
The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin
Gastroenterology 55:157-164 (1968)
25. KOMAROV, S.A., BRALOW, S.P. and BOYD, E.
A permanent rat gastric fistula
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 112:451-453 (1963)
26. KONTUREK, St.J., GARBYS, B. and DUBIEL, J.
Effect of exogenous and endogenous secretion on gastric and pancreatic secretin in cats
Amer.J.Physiol. 217:1110-1113 (1969)

27. KONTUREK, S.J., RADECKI, T., BIERNAT, J. and THOR, P.
The influence of caerulein like peptides on gastric secretion and peptic ulcer formation in cats
Digestion 5:1-8 (1972)
28. LAI, K.S.
Studies on gastrin, Part I
A method of biological assay of gastrin
Gut 5:327-333 (1964)
29. LANE, A., IVY, A.C. and IVY, E.K.
Response of the chronic gastric fistula rat to histamine
Amer.J.Physiol. 190:221-228 (1957)
30. LORENZ, W. und PFLEGER, K.
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen
Klin.Wschr. 46:57-71 (1968)
31. MAKHLOUF, G.M.
Models for the pepsin response to gastrin and its derivatives in man
in: Non-Insulin-Producing Tumors of the Pancreas pp.29-38
Thieme Stuttgart 1969
32. MAKHLOUF, G.M., MC MANUS, J.P.A. and CARD, W.I.
Action of pentapeptide (ICI 50123) on gastric secretion in man
Gastroenterology 51:455-465 (1966)
33. MAKHLOUF, G.M., MOORE, E.W. and BLUM, A.L.
Models for the secretion of pepsin and other proteins by the human stomach
Gastroenterology 55:457-464 (1968)
34. MANTOVANI, P.
Effect of caerulein on peptic secretion of the rat
Arzneim.-Forsch. 26:1588-1950 (1970)
35. MURAT, I.E. and WHITE, T.H.T.
Stimulation of gastric secretion by commercial cholecystokinin extracts
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 123:593-594 (1966)

36. PETERSEN, H.
The effect of secretin on the basal gastric acid secretion in man
Scand.J.Gastroent. 3:632-636 (1968)
37. PISSIDIS, G.A. and CLARK, C.G.
An improved technique of perfusion of the stomach for the study of gastric secretion in the rat
Gut 8:196-197 (1967)
38. SCHMIDT, H.A., FRITZLAR, G., DÖLLE, W. und GOEBELL, H.
Vergleichende Untersuchungen der histamin- und insulin-stimulierten Säure-Pepsinsekretion bei Patienten mit Ulcus duodenum und Kontrollpersonen
Dtsch.Med.Wschr. 95:2011-2016 (1970)
39. SCHMIDT, H.A., GOEBELL, H. und JOHANNSON, F.
Pancreatic and gastric secretion in rats studied by means of duodenal and gastric perfusion
Scand.J.Gastroent. 7:47-53 (1972)
40. SCHMIDT, H.A., BOCK, H. und RIECKEN, E.O.
Untersuchungen an der Ratte zum Problem der maximalen Salzsäuresekretion
Arzneim.-Forsch. 20:1510-1513 (1970)
41. SCHMIDT, H.A.
Die Bestimmung der maximalen Magensecretion im sogenannten Stufentest nach Infusion von Histamin, Pentagastrin und Gastrin
Dtsch.Med.Wschr. 96:5-8 (1971)
42. SCHMIDT, H.A., JOHANNSON, F. und GOEBELL, H.
Über den Einfluß von Säure, Fett, Sekretin und Cholecystokinin auf die pentagastrin- und histaminstimulierte Magen-sekretion der Ratte
Ztschr.f.d.ges.exp.Medizin 156:23-33 (1971)
43. STENING, G.F., JOHNSON, I.R. and GROSSMAN, M.I.
Effect of secretin on acid and pepsin secretion in cat and dog
Gastroenterology 56:468-475 (1969)

44. TUMPSON, D.B. and JOHNSON, L.R.
Effect of secretin and cholecystokinin
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131:186-188 (1969)
45. WATON, N.G.
Histamine and the parietal cell
Amer. J. Dig. Dis. 16:921-938 (1971)
46. WORMSLEY, K.G.
Gastric responses to secretin and pancreozymin in man
Scand. J. Gastroent. 3:632-636 (1968)
47. WORMSLEY, K.G. and GROSSMAN, M.J.
Inhibition of gastric acid secretion by secretin and by
endogenous acid in the duodenum
Gastroenterology 47 (1964)

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Schmidt-Wilcke für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 14.8.1944 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med. Georg W. Nawrath und seiner Ehefrau Maria-Ursula geb. Boem in Breslau geboren. Am 26.2.1966 bestand ich die Reifeprüfung am Helmholtz-Gymnasium in Heidelberg. Im Sommersemester 1966 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität in Würzburg, wo ich am 19.4.1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 25.3.1969 die zahnmedizinische Vorprüfung bestand. Mein zahnmedizinisches Staatsexamen bestand ich am 2.12.1971 an der Philipps-Universität in Marburg.

Vom 1.1.1972 bis zum 31.12.72 war ich als wissenschaftlicher Assistent in der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Marburg tätig. Seit Januar 1973 arbeite ich als Assistent an einer zahnärztlichen Praxis in Wangen im Allgäu. Am 31. März 1973 heiratete ich die Realschullehrerin Anna-Regina Reitze.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Würzburg: Bauereisen, Becher, Büttner, Fahr, Fasold, Hartmann, Hink, Krause, Kühl, Kuschke, Mandewirth, Mierau, Müller, Naujoks, Neubert, Patz, Peiper, Pilgrim, Przybylski, Rietbrock, Roedig, Schiebeler, Schmidt, Schröder, Schwentzer, Vollrath, Witt, Wolf, Wüstenfeld, Zimmermann;

in Marburg: Haan, Havemann, Henis, Hering, Heuser, Hort, Hupe, Janke, Korb, Mann, Mannheim, Niemeyer, Pantke, Pfütz, Riecken, Schiff, Schmidt, Schnell, Siegert.

